

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/04099 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 237/04**,
A61K 31/50, A61P 37/00

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/05933**

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Juni 2000 (27.06.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 32 315.1 10. Juli 1999 (10.07.1999) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH [DE/DE];** Frankfurter
Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JONAS, Rochus**

[DE/DE]; Stormstrasse 7, D-64291 Darmstadt (DE).
WOLF, Michael [DE/DE]; Nussbaumallee 59, D-64297
Darmstadt (DE). **BEIER, Norbert [DE/DE];** Maximilian-Kolbe-Strasse 11, D-64354 Reinheim (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH;**
D-64271 Darmstadt (DE).

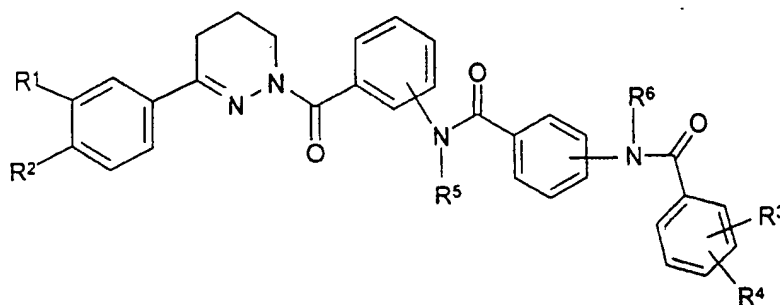
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: **BENZOYLPYRIDAZINES**

(54) Bezeichnung: **BENZOYLPYRIDAZINE**



(I)

(57) Abstract: The invention relates to benzoyl derivatives of formula (I) and the physiologically acceptable salts and solvates thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and R⁶ have the meanings cited in Claim 1. Said derivatives inhibit phosphodiesterase IV and can be used to treat allergic diseases, asthma, chronic bronchitis, atopic dermatitis, psoriasis and other skin diseases, inflammatory diseases, auto-immune diseases such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, Crohn's disease, diabetes mellitus or ulcerative colitis, osteoporosis, transplant rejection reactions, cachexia, tumoral growth or tumoral metastases, septicemia, memory defects, atherosclerosis and AIDS.

(57) Zusammenfassung: Benzoylpyridazinderivate der Formel (I), sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, worin R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zeigen eine Phosphodiesterase IV-Hemmung und können zur Behandlung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulcerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorstadium oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS eingesetzt werden.

WO 01/04099 A1



FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

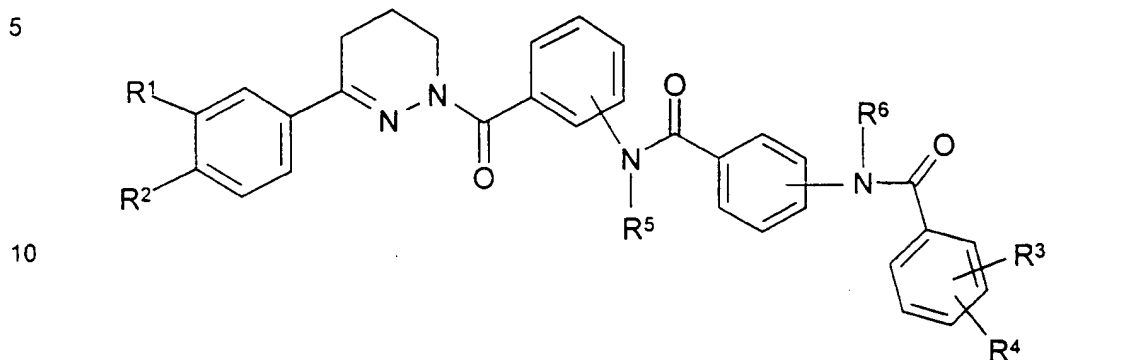
*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

Veröffentlicht:

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.*

Benzoylpyridazine

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

- 15 R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, SA, SOA, SO_2A , F, Cl oder $A'_2N-(CH_2)_n-O-$,
 R^1 und R^2 zusammen auch $-O-CH_2-O-$,
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, OH, OA, NO_2 , NHA, NA_2 , CN, COOH, COOA, NHCOA, $NHSO_2A$ oder NHCOOA,
 20 R^5, R^6 jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann,
 Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 5-10 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,
 25 A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 n 1, 2, 3 oder 4,
 Hal F, Cl, Br oder I

bedeuten,

- 30 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

1-Benzoyl-tetrahydropyridazine als Progesteron-Rezeptorliganden sind z.B. in J. Med.Chem. 38, 4878 (1995) beschrieben.

Ähnliche Verbindungen sind auch aus DE 196 32 549 A1 bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

- 5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

10 Insbesondere zeigen sie eine selektive Phosphodiesterase IV-Hemmung, die mit einer intrazellulären Erhöhung von cAMP verbunden ist (N. Sommer et al., *Nature Medicine*, **1**, 244-248 (1995)). Die PDE IV-Hemmung kann z.B. analog C.W. Davis in *Biochim. biophys. Acta* **797**, 354-362 (1984) nachgewiesen werden.

- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Behandlung von asthmatischen Erkrankungen eingesetzt werden. Die antiasthmatische Wirkung der PDE IV-Hemmer ist z.B. von T.J. Torphy et al. in *Thorax*, **46**, 512-523 (1991) beschrieben und kann z. B. nach der Methode von T. Olsson, *Acta allergologica* **26**, 438-447 (1971), bestimmt werden.

20 Da cAMP knochenabbauende Zellen hemmt und knochenaufbauende Zellen stimuliert (S. Kasugai et al., M 681 und K. Miyamoto, M 682, in *Abstracts of the American Society for Bone and Mineral Research 18th Annual Meeting*, 1996), können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur
25 Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

Die Verbindungen zeigen außerdem eine antagonistische Wirkung auf die Produktion von TNF (Tumor Nekrose Faktor) und eignen sich daher zur Behandlung von allergischen und entzündlichen Krankheiten, Autoimmun-
30 krankheiten, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie und Sepsis.

Die antiinflammatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Substanzen und ihre Wirksamkeit zur Behandlung von z.B. Autoimmunerkrankungen wie
35 multipler Sklerose oder rheumatoider Arthritis, kann analog den Methoden

von N. Sommer et al., Nature Medicine 1, 244-248 (1995) oder L. Sekut et al., Clin. Exp. Immunol. 100, 126-132 (1995) bestimmt werden.

5 Die Verbindungen können zur Behandlung von Kachexie eingesetzt werden. Die anti-kachektische Wirkung kann in TNF-abhängigen Modellen der Kachexie geprüft werden (P. Costelli et al., J. Clin. Invest. 95, 2367ff. (1995); J.M. Argiles et al., Med. Res. Rev. 17, 477ff. (1997)).

10 PDE IV-Inhibitoren können auch das Wachstum von Tumorzellen hemmen und sind deshalb für die Tumorthherapie geeignet (D. Marko et al., Cell Biochem. Biophys. 28, 75ff. (1998)). Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Tumorbehandlung ist z.B. in der WO 95 35 281, WO 95 17 399 oder WO 96 00 215 beschrieben.

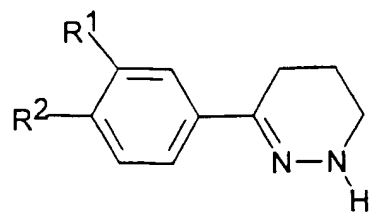
15 PDE IV-Inhibitoren können die Mortalität in Modellen für Sepsis verhindern und eignen sich daher für die Therapie von Sepsis (W. Fischer et al., Biochem. Pharmacol. 45, 2399ff. (1993)).

20 Sie können weiterhin zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, Atherosklerose, atopische Dermatitis und AIDS eingesetzt werden.

Die Wirkung von PDE IV-Hemmern bei der Behandlung von Asthma, entzündlichen Erkrankungen, Diabetes mellitus, atopischer Dermatitis, Psoriasis, AIDS, Kachexie, Tumorstadium oder Tumormetastasen ist
25 z.B. in der EP 77 92 91 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.
30

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salze und Solvate, dadurch
35 gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

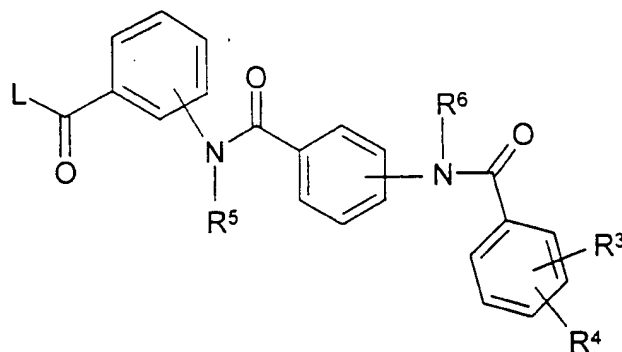


II

5

worin

R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III



III

10

15

worin

R³, R⁴, R⁵, R⁶ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

20

und

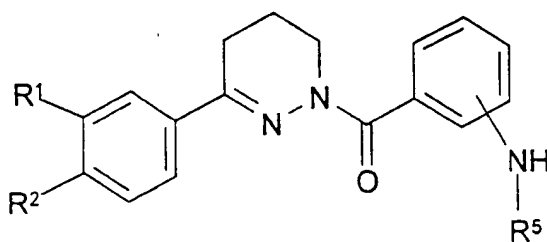
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

25

oder

daß man eine Verbindung der Formel IV



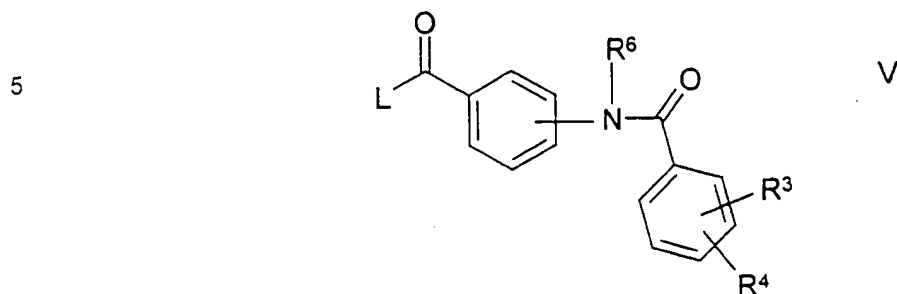
IV

30

35

worin

R^1 , R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel V



10

worin

R^3 , R^4 , R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

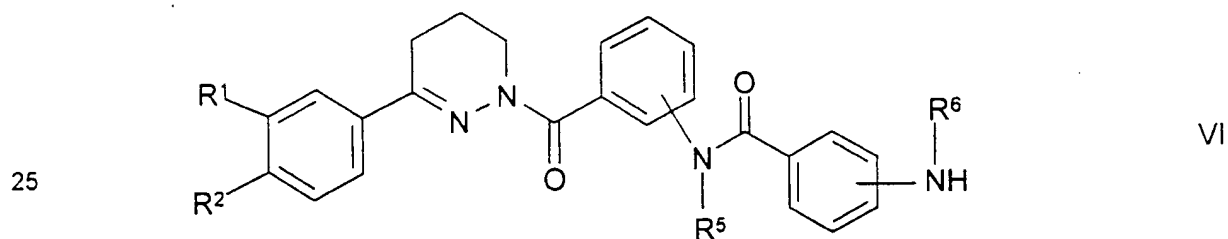
15

umsetzt,

oder

20

daß man eine Verbindung der Formel VI

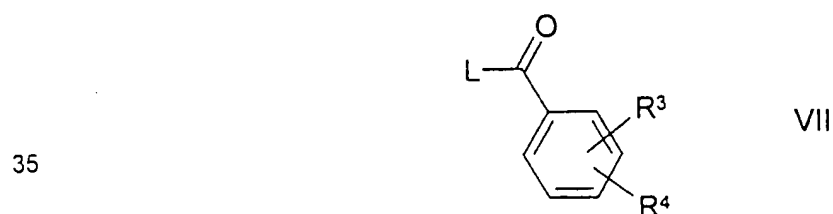


25

worin

R^1 , R^2 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VII

30



worin

R^3 , R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

5

umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch
Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

10

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von
inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I
verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft
ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

15

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und L die bei
den Formeln I, II, III, IV, V, VI und VII angegebenen Bedeutungen, sofern
nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

20

A bedeutet vorzugsweise Alkyl, weiter bevorzugt durch 1 bis 5 Fluor-
und/oder Chloratome substituiertes Alkyl, weiter bevorzugt Cycloalkyl.

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder
6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl,

25

Pentafluorethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl,
sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder
n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Propyl,
Isopropyl, Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

30

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclo-
propyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclo-
hexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

35

Alkenyl steht vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-
Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen oder Ethylen, ferner bevorzugt Propylen oder Butylen.

5 Alkylencycloalkyl hat vorzugsweise 5-10 C-Atome und steht bevorzugt für Methylencyclopropyl, Methylencyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Methylencyclopentyl, Methylencyclohexyl oder Methylencycloheptyl, ferner auch für Ethylencyclopropyl, Ethylencyclobutyl, Ethylencyclopentyl, Ethylencyclohexyl oder Ethylencycloheptyl, Propylencyclopentyl, Propylencyclohexyl, Butylencyclopentyl oder Butylencyclohexyl.

10

A' bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl oder Butyl.

n bedeutet vorzugsweise 2 oder 3.

15

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

20

Die Reste R¹ und R² können gleich oder verschieden sein und stehen in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise unabhängig voneinander Hydroxy, -S-CH₃, -SO-CH₃, -SO₂CH₃, F, Cl, Br oder I oder zusammen Methylendioxy. Bevorzugt stehen sie aber jeweils für Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Cyclopentoxy, oder aber für Fluor-, Difluor-, Trifluormethoxy, 1-Fluor-, 2-Fluor-, 1,2-Difluor-, 2,2-Difluor-, 1,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trifluorethoxy.

25

R¹ steht besonders bevorzugt für Methoxy, Ethoxy, Cyclopentoxy oder Isopropoxy.

R² steht besonders bevorzugt für Methoxy oder Ethoxy.

30

R³ bedeutet bevorzugt A, F, Cl, Br oder I, Hydroxy, OAlkyl, OPh, NO₂, Alkylamino, Cycloalkylamino, Dialkylamino, Alkylcycloalkylamino, NHCOAlkyl, NHCOCycloalkyl, NHSO₂Alkyl, NHSO₂Cycloalkyl, NHCOOAlkyl oder NHCOOCycloalkyl, wobei Alkyl und Cycloalkyl eine der zuvor angegebenen Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt steht R³ für NO₂, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Pentoxy, Hexyloxy oder Decyloxy, Cl oder F, NCOOCH₃, NCOOC₂H₅, NSO₂CH₃, NCOCH₃ oder NCOCH(CH₃)₂.

35

Der Rest R^3 steht besonders bevorzugt in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. R^4 ist vorzugsweise H.

Der durch R^3/R^4 substituierte Phenylring bedeutet vorzugsweise Phenyl,
5 o-, m- oder p-Methylphenyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-N,N-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Isopropoxyphenyl, o-, m- oder p-Butoxyphenyl, o-, m- oder p-Pentoxyphenyl, o-, m- oder p-Hexyloxyphenyl, o-, m- oder p-Decyloxyphenyl, o-, m-, p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Acetylaminophenyl, o-, m- oder p-Isopropylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methansulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Ethansulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylaminophenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dihydroxyphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxyphenyl.

20 R^5 , R^6 bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander H oder Methyl.

25 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

30 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

35 in Ia R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander OA

		bedeuten;	
5	in Ib	R ¹ und R ² A	jeweils unabhängig voneinander OA, Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-7 C- Atomen
		bedeuten;	
10	in Ic	R ¹ und R ² A	jeweils unabhängig voneinander OA, Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-7 C- Atomen,
		R ³ , R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, NO ₂ , Cl, CF ₃ , CN oder OA
		bedeuten;	
15	in Id	R ¹ und R ² A	jeweils unabhängig voneinander OA, Alkyl mit 1-10 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3-7 C- Atomen,
		R ³ , R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, NO ₂ , Cl, CF ₃ , CN oder OA,
20		R ⁵ , R ⁶	jeweils unabhängig voneinander H oder Methyl
		bedeuten;	
25	in Ie	R ¹ R ² A	OA oder Cycloalkoxy mit 3-7 C-Atomen, OA, Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
		R ³ , R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, NO ₂ , Cl, CF ₃ , CN, COOA oder OA,
		R ⁵ , R ⁶	H
30		bedeuten;	
	in If	R ¹ R ² A	OH, OA oder Cycloalkoxy mit 3-7 C-Atomen, OH oder OA, Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
35		R ³ , R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, NO ₂ , Cl, CF ₃ , CN, COOA oder OA,
		R ⁵ , R ⁶	jeweils unabhängig voneinander H oder A

bedeuten;

5	in Ig	R ¹	OH, OA, Cycloalkoxy mit 3-7 C-Atomen oder A'N-(CH ₂) _n -O-,
		R ²	OH oder OA,
		A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
		A'	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
		R ³ , R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, NO ₂ , Cl, CF ₃ , CN, COOA oder OA,
10		R ⁵ , R ⁶	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
		n	2 oder 3,
			bedeuten;

15	in Ih	R ¹	OH, OA, Cycloalkoxy mit 3-7 C-Atomen oder A'N-(CH ₂) _n -O-,
		R ²	OH oder OA,
		A	Alkyl mit 1-6 C-Atomen,
		A'	Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
		R ³ , R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, NO ₂ , Cl, CF ₃ , CN, COOA oder OA,
20		R ⁵ , R ⁶	H,
		n	2 oder 3,
			bedeuten.

25 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für
30 die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

35 In den Verbindungen der Formeln II bis IV haben R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formeln IV und V sind in der Regel
5 bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

In den Verbindungen der Formel III, V und VII bedeutet der Rest -CO-L eine voraktivierte Carbonsäure, vorzugsweise ein Carbonsäurehalogenid.

10 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben
15 ist.

Verbindungen der Formel I können weiterhin erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel VII umsetzt. Die Ausgangsverbindungen der Formeln VI und VII sind in der Regel
20 bekannt. So sind z.B. die Verbindungen der Formel VI in der DE 19826841 beschrieben. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

25 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel VI mit Verbindungen der Formel VII erfolgt unter den gleichen Bedingungen, betreffend die Reaktionszeit, Temperatur und Lösungsmittel, wie dies für die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III beschrieben ist.

30 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche
35 Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlor-

wasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.

5 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-
10 Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

15 Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

20 Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit
30 mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

35 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cAMP(cyclo-Adenosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen PDE IV-Inhibitoren bei der Behandlung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS finden.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen entsprechend der Verbindung Rolipram zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

20

Beispiel 1

Eine Lösung von 2,2 g 4-Amino-N-{3-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-carbonyl]-phenyl}-benzamid ("A") [erhältlich durch katalytische Hydrierung von 4-Nitro-N-{3-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-carbonyl]-phenyl}-benzamid in 150 ml Tetrahydrofuran in Gegenwart von 3,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und 0,6 ml Pyridin in 70 ml Dichlormethan wird mit 0,96 g 4-Nitrobenzoylchlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt und 20 Stunden nachgerührt. Man entfernt das Lösungsmittel und arbeitet wie üblich auf. Nach Umkristallisation erhält man N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-nitrobenzamid, F. 272°.

35

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit Benzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-benzamid, F. 267°;

5 mit 3-Nitrobenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-nitrobenzamid, F. 204°;

10 mit 2,4-Dichlorbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-2,4-dichlorbenzamid, F. 253°;

15 mit 3-Chlorbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-chlorbenzamid, F. 219°;

20 mit 4-Chlorbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-chlorbenzamid, F. 253°;

25 mit 3,4-Dichlorbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3,4-dichlorbenzamid, F. 224°;

30 mit 4-Trifluormethylbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-trifluormethylbenzamid, F. 262°;

35

Analog erhält man ausgehend von 3-Amino-N-{3-[3-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-carbonyl]-phenyl}-benzamid ("B") die nachstehenden Verbindungen

- 5 N-(3-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-benzamid, F. 146°;
- 10 N-(3-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-nitrobenzamid, F. 228°;
- 15 N-(3-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-nitrobenzamid, F. 245°;
- 20 N-(3-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-chlorbenzamid, F. 128°;
- 25 N-(3-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-chlorbenzamid, F. 207°;
- 30 N-(3-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-2,4-dichlorbenzamid, F. 210°;
- 35 N-(3-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-methoxybenzamid, F. 208°.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-Methoxycarbonylbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-methoxycarbonylbenzamid, F. 248-250°;

5 mit 4-Cyanbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-cyancarbonylbenzamid, F. 243-245°;

10 mit 2,4-Dinitrobenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-2,4-dinitrobenzamid, F. 246-247°;

15 mit 4-Methoxycarbonylbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-methoxycarbonylbenzamid, F. 248-250°;

20 mit 4-Fluorbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-fluormethylbenzamid,

mit 4-Butoxybenzoylchlorid

25 N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-butoxybenzamid,

mit 4-Pentoxybenzoylchlorid

30 N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-pentoxybenzamid,

mit 4-Ethoxybenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-ethoxybenzamid,

35

mit 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3,4-dimethoxybenzamid,

5 mit 3-Methylbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-methylbenzamid,

mit 3-Methoxybenzoylchlorid

10 N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-methoxybenzamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Amino-N-{4-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-carbonyl]-phenyl}-benzamid ("C")

15

mit Benzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-benzamid, F. 278;

20

mit 3-Nitrobenzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-nitrobenzamid, F. 284;

25

mit 4-Nitrobenzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-nitrobenzamid, F. 279;

30

mit 3-Chlorbenzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-chlorbenzamid, F. 278;

35

mit 4-Chlorbenzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-chlorbenzamid, F. 281;

5 mit 3-Methoxybenzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-methoxybenzamid, F. 228-230;

10 mit 4-Methoxybenzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-methoxybenzamid, F. 331;

15 mit 4-Methylbenzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-methylbenzamid, F. 298;

20 mit 4-Cyanbenzoylchlorid

N-(4-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-cyanbenzamid, F. 258.

25 Analog erhält man durch Umsetzung von 3-Amino-N-{4-[3-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4H-pyridazin-1-carbonyl]-phenyl}-benzamid ("C")

mit Benzoylchlorid

30 N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-benzamid, F. 217-218;

mit 3-Nitrobenzoylchlorid

35 N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-nitrobenzamid, F. 269-271;

mit 4-Nitrobenzoylchlorid

N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-
pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-nitrobenzamid, F.
279;

mit 3-Chlorbenzoylchlorid

N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-
pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-chlorbenzamid, F.
232-233;

mit 4-Chlorbenzoylchlorid

N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-
pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-chlorbenzamid, F.
270;

mit 3-Methoxybenzoylchlorid

N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-
pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-methoxybenzamid,
F. 237-239;

mit 4-Methoxybenzoylchlorid

N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-
pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-methoxybenzamid,
F. 248-249;

mit 4-Methylbenzoylchlorid

N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-
pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-methylbenzamid, F.
254-255;

mit 4-Cyanbenzoylchlorid

N-(3-{4-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-
pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-cyanbenzamid, F.
260.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-Amino-N-{3-[3-(3-isopropoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-carbonyl]-phenyl}-benzamid ("D")

mit 4-Nitrobenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Isopropoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-nitrobenzamid, F. 202°.

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-Amino-N-{3-[3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-carbonyl]-phenyl}-benzamid ("E")

mit 3-Nitrobenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-3-nitrobenzamid, F. 208°;

mit 4-Chlorbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-chlorbenzamid, F. 257°;

mit 4-Cyanbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-cyanbenzamid, F. 271°.

Beispiel 3

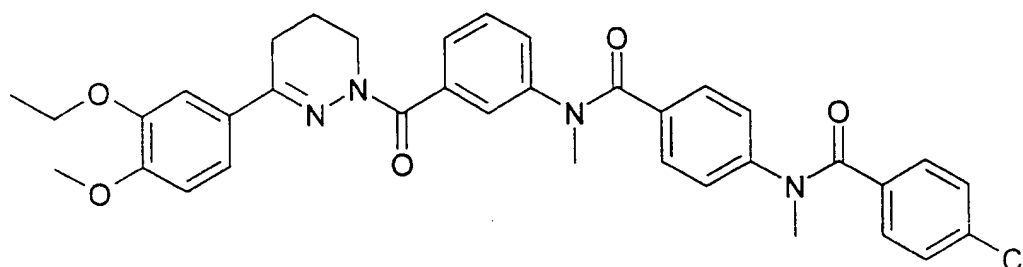
Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von N-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-4*H*-pyridazin-1-carbonyl]-phenyl}-N-methyl-4-methylamino-benzamid

mit 4-Chlorbenzoylchlorid

N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenyl-N-methyl-aminocarbonyl}-phenyl)-N-methyl-4-chlorbenzamid, amorph

5

10



Beispiel 4

15

Analog Beispiel 1 erhält man die Verbindungen

N-(4-{3-[3-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-nitrobenzamid, F. 202-205°

20

und

N-(4-{3-[3-(3-{N,N-Dimethylaminoethoxy}-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-nitrobenzamid, F. 274°.

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in
20 Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

25

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

30

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

35

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

5

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

10

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

15

Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

20

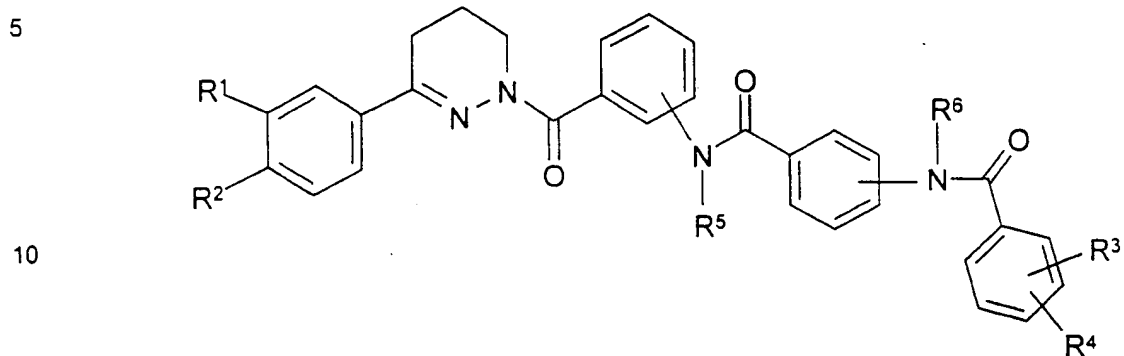
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



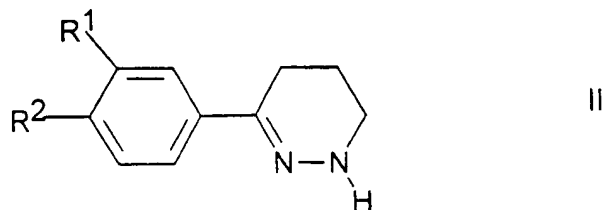
worin

- 15
- R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, OH, OA, SA, SOA, SO_2A , F, Cl oder $A'_2N-(CH_2)_n-O-$,
 R^1 und R^2 zusammen auch $-O-CH_2-O-$,
 R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, Hal, OH, OA, NO_2 , NHA, NA_2 , CN, COOH, COOA, NHCOA, $NHSO_2A$ oder $NHCOOA$,
20 R^5, R^6 jeweils unabhängig voneinander H oder Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann, Cycloalkyl mit 3-7 C-Atomen, Alkylencycloalkyl mit 5-10
25 C-Atomen oder Alkenyl mit 2-8 C-Atomen,
A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
n 1, 2, 3 oder 4,
Hal F, Cl, Br oder I
bedeuten,
30 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1

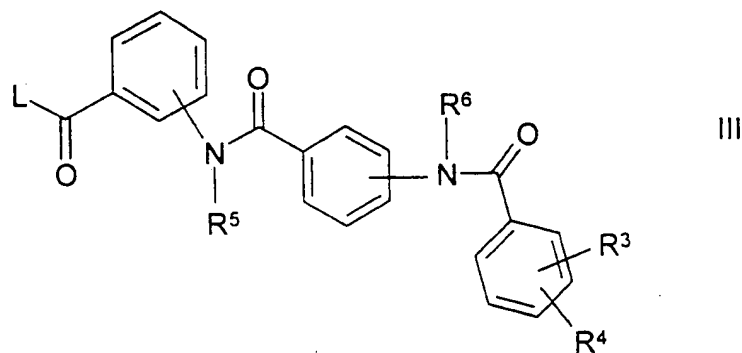
- 35
- (a) N-(4-{3-[3-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1-pyridazinylcarbonyl]-phenylaminocarbonyl}-phenyl)-4-nitrobenzamid.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salze und Solvate, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

R^1 und R^2 die angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III



worin

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und

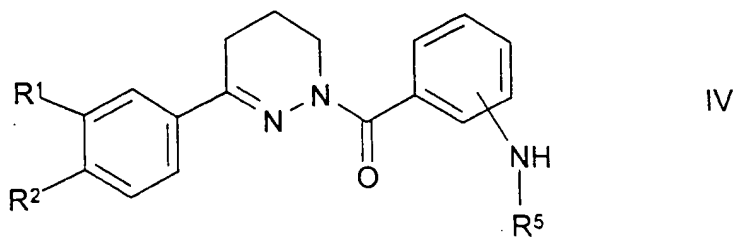
L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

umsetzt,

oder

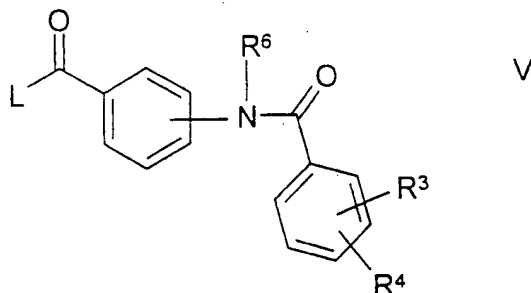
daß man eine Verbindung der Formel IV

35



10 worin

R^1 , R^2 und R^5 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel V



20 worin

worin

R^3 , R^4 , R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und

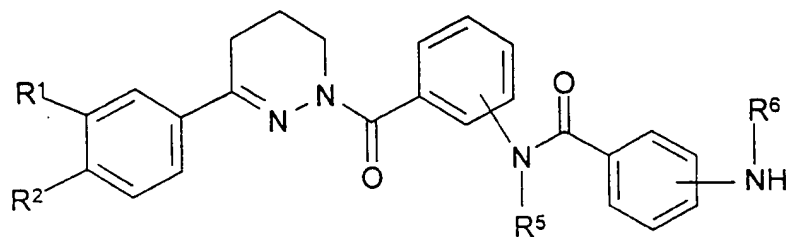
25 L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-
Gruppe bedeutet,

umsetzt,

30 oder

daß man eine Verbindung der Formel VI

5



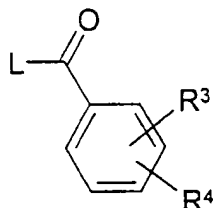
VI

worin

10

R^1 , R^2 , R^5 und R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel VII

15



VII

worin

20

worin

R^3 , R^4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
und

L Cl, Br, OH oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

25

umsetzt,

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

30

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Phosphodiesterase IV-Hemmer.

35

6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.
5
7. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem
10 festen, flüssigen oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Bekämpfung von allergischen
15 Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis, Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie,
20 Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur
25 Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von allergischen Krankheiten, Asthma, chronischer Bronchitis, atopischer Dermatitis, Psoriasis und anderer Hautkrankheiten, entzündlichen Krankheiten, Autoimmunerkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, multiple Sklerose, Morbus Crohn, Diabetes mellitus oder ulzerative Kolitis,
30 Osteoporose, Transplantatabstoßungsreaktionen, Kachexie, Tumorwachstum oder Tumormetastasen, Sepsis, Gedächtnisstörungen, Atherosklerose und AIDS.
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate
35 bei der Bekämpfung von Krankheiten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/05933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D237/04 A61K31/50 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 196 32 549 A (MERCK) 19 February 1998 (1998-02-19) cited in the application claims -----	1,3-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 December 2000

Date of mailing of the international search report

18/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05933

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19632549 A	19-02-1998	AU 725652 B	19-10-2000
		AU 4013397 A	06-03-1998
		BR 9711066 A	17-08-1999
		CN 1227547 A	01-09-1999
		CZ 9900493 A	12-05-1999
		WO 9806704 A	19-02-1998
		EP 0922036 A	16-06-1999
		NO 990676 A	12-02-1999
		PL 331557 A	19-07-1999
		SK 16899 A	10-12-1999
<hr/>			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05933

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D237/04 A61K31/50 A61P37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 196 32 549 A (MERCK) 19. Februar 1998 (1998-02-19) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche -----	1,3-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. Dezember 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

18/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05933

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19632549 A	19-02-1998	AU 725652 B	19-10-2000
		AU 4013397 A	06-03-1998
		BR 9711066 A	17-08-1999
		CN 1227547 A	01-09-1999
		CZ 9900493 A	12-05-1999
		WO 9806704 A	19-02-1998
		EP 0922036 A	16-06-1999
		NO 990676 A	12-02-1999
		PL 331557 A	19-07-1999
		SK 16899 A	10-12-1999
<hr/>			